

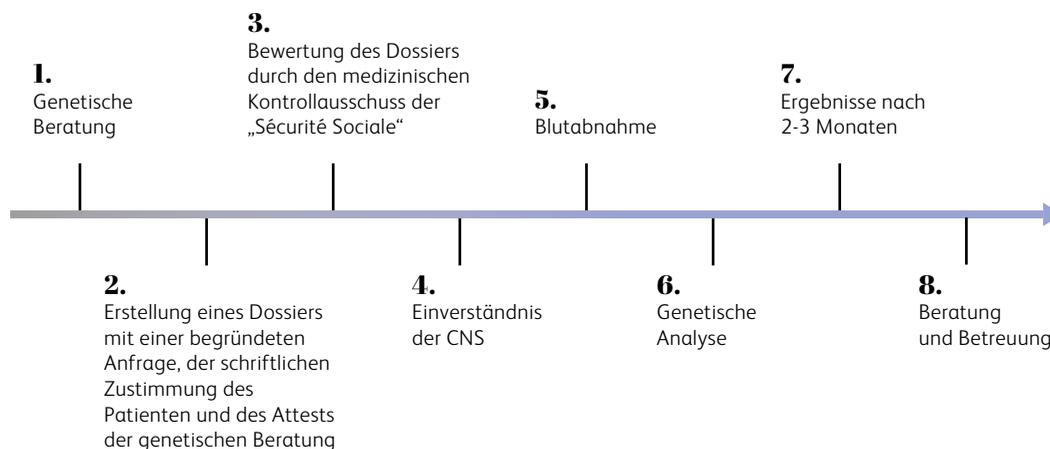
Gentests in der Onkologie

Interview mit
Dr. Karin Dahan,
Spezialistin für
Humangenetik,
über Sinn und
Zweck von Gentests
in der Onkologie
und die möglichen
Auswirkungen für
den Einzelnen und
dessen Familie.

Der geschätzte Anteil der erblich bedingten Krebsarten, die durch einen Defekt eines einzigen autosomal-dominanten Gens herbeigeführt wird, liegt bei fünf bis zehn Prozent der Krebsfälle. Menschen, deren Familiengeschichte auf eine angeborene Veranlagung hinweisen könnte, haben die Möglichkeit, Gentests durchführen zu lassen, um so herauszufinden, ob sie ein erhöhtes Krebsrisiko haben.



So läuft eine genetische Beratung ab



Was ist eine humangenetische Beratung?

Dr. Dahan: Die genetische Beratung ist eine Sprechstunde für betroffene Familien mit erblichem Krebsyndrom oder für jene, die, aufgrund ihrer Familiengeschichte befürchten, ein erhöhtes Krebsrisiko zu besitzen. Genmedizin ist etwas Besonderes, weil sie sich nicht auf ein einzelnes Organ begrenzt. Der Genetiker soll die Situation unabhängig vom Organ oder der Krankheit beurteilen, sofern diese genetisch und erblich bedingt sein könnte. Es gibt verschiedene Modelle der Krankheitsübertragung und erblich bedeutet nicht zwangsläufig, dass die Krankheit in jeder Generation einer Familie vorkommt. In erster Linie beschäftigt sich der Genetiker mit monogenen Erkrankungen, also jene die aus der Entartung eines einzelnen Gens stammen. Er arbeitet nicht nur mit einer einzelnen Person, er muss in der

Lage sein, nicht nur seinen Patienten zu unterstützen, sondern auch alle dessen Verwandte. All jene, die ihr Risiko und ihren genetischen Status kennen möchten, und wissen wollen, ob sie vorbeugende Maßnahmen ergreifen müssen.

Wer kommt zu Ihnen in die Sprechstunde?

Es gibt zwei Profile: Entweder ein Patient, der an Krebs erkrankt ist oder eine Person, die befürchtet, ein sehr hohes Krebsrisiko zu besitzen. Beide haben Zugang zu der humangenetischen Beratung. Humangenetik ist eine sogenannte „Medizin der dritten Linie“, das heißt, die Patienten werden oft durch einen Facharzt überwiesen. Aber die Sprechstunde ist für alle offen, auch ohne eine ärztliche Überweisung.

Wie läuft eine erste Beratung ab?

Nehmen wir das Fallbeispiel eines Krebspatienten: Zuerst werden wir seine persönliche Anamnese erheben. Dann werden wir den Stammbaum erstellen. Wir gehen dabei drei Generationen zurück,

nämlich zur Generation der Großeltern, Eltern und Kindern. Wir werden versuchen, möglicherweise die parallelen Linien zu erkundschaften, die Kinder der Onkel, die Kinder der Großonkel. Bei einer familiären Krebsprädisposition ist die Vererbung meistens dominant. Es wird daher verschiedene Familienlinien beeinflussen.

Dann lese ich die Krankenakte und analysiere die Art des Tumors, und manchmal führe ich eine körperliche Untersuchung durch. Insbesondere, wenn es sich um seltene Syndrome handelt, die eine dermale Komponente mit klinischen Symptomen verknüpft, alles im Zusammenhang mit einer Krebsvorbelastung. Wie zum Beispiel bei Neurofibromatose, eine seltene Krankheit, die bei einer Person von 2.000 auftritt: Typische Veränderungen sind mehrere „Café-au-lait“-Flecken auf der Haut. Menschen, die an Neurofibromatose leiden, haben ein leicht erhöhtes Risiko für Brustkrebs. Am Ende der Sprechstunde werden das Gespräch und die körperliche Untersuchung auf bestimmte genetische Tests hinweisen.

Dr. Karin Dahan
 Fachärztin für Humangenetik

Wann wird ein Gentest empfohlen?



Im zweiten Fallbeispiel geht es um eine Frau, die in unsere Sprechstunde kommt, weil ihre Großmutter an Brustkrebs gestorben ist. Wir erstellen zusammen den Familienstammbaum. Es gibt bestimmte Kriterien, die auf den ersten Blick auf ein mutiertes Gen hinweisen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn mindestens drei Krebsfälle der gleichen Art bei Familienmitgliedern mindestens zweier Generationen aufgetreten sind und das Auftreten dieser Krebsfälle im frühen Alter zu beobachten ist. Ich erkläre der Frau, dass es relevanter ist, wenn dies väterlicherseits vorkommt. Also, wenn ihre Großmutter väterlicherseits in jungen Jahren an Brustkrebs erkrankte, sind wir in einer Sachlage, in der ein Gentest Sinn macht. Wenn es sich um ihre Großmutter mütterlicherseits handelt, und ihre Mutter nicht an Krebs erkrankt ist, ist es beruhigend. Der Stammbaum ist eine große Hilfe bei der Entscheidung für oder gegen einen Gentest.

Wie läuft ein Gentest ab?

Für den Test ist nur eine einfache Blutprobe erforderlich, der Patient braucht

noch nicht einmal nüchtern zu sein. Die Blutentnahme kann sofort stattfinden, sie wird ins 'Laboratoire Nationale de Santé' (LNS) geschickt, der die DNA extrahiert. Man wartet dann auf die Zustimmung der medizinischen Kontrollstelle. Derzeit findet die genetische Analyse im Ausland statt, aber ab 2016 wird sie teilweise im LNS, in Düdelingen, durchgeführt werden.

Wie hoch sind die Kosten solcher Tests?

Der aktuelle Tarif liegt bei etwa 1.500 Euro, gemäß der geltenden Nomenklatur in Belgien. Dies entspricht einer komplexen genetischen Analyse auf der Suche nach Mutationen im Zusammenhang mit Krebs oder dem familiären Krebsyndrom.

Wie zuverlässig sind diese Tests?

Wenn man einen genetischen Test für diagnostische Zwecke durchführt, muss er, aus technischer Sicht zu 99 Prozent zuverlässig sein. Man muss ein Werkzeug entwickeln, das standardisiert und

validiert ist. Die Gültigkeit des Tests sicherzustellen liegt in der Obhut des Genetikers, der diesen verschrieben hat.

Warum muss man auf die Zustimmung der 'Caisse Nationale de Santé' (CNS) warten?

Die Zurückerstattung von Gentests unterliegt der Begutachtung des ärztlichen Untersuchungsausschuss der Krankenkassen, sie erfordert bei allen genetischen Analysen die vorherige Zustimmung der CNS. Deshalb müssen wir ein Dossier mit einer begründeten Anfrage zusammenstellen. Dazu gehören auch die schriftliche Zustimmung des Patienten sowie ein Attest, das bescheinigt, dass ich diese Person in der humangenetischen Sprechstunde gesehen habe. Hinzugefügt wird auch eine Zusammenfassung der persönlichen und familiären Geschichte des Antragstellers sowie dessen Stammbaum.

Der Patient erhält gleichzeitig eine Kopie seines gesamten Dossiers sowie die Antwort des medizinischen Untersuchungsausschuss. Seit Juli 2014 erstattet die CNS

Gentests unter bestimmten Bedingungen zurück. Das gilt für:

- Krebspatienten,
- eine Person, die ein Familienmitglied 1. Grades besitzt, das positiv auf eine genetische Mutation getestet wurde.

Wie lange muss man auf das Ergebnis warten?

Im Durchschnitt zwei bis drei Monate. Wenn es sich um einen Notfall handelt, kann es auch innerhalb von sechs Wochen sein. Ein Notfall ist es dann, wenn eine therapeutische Maßnahme vonnöten ist, zum Beispiel das Entfernen der Eierstöcke oder des Dickdarms.

Was geschieht nach Erhalt des Ergebnisses?

Nach Erhalt des Resultates sehe ich die Person zu einer weiteren Sprechstunde. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass schon während der ersten Sprechstunde die verschiedenen Szenarien, hinsichtlich der unterschiedlichen Ergebnisse, angesprochen werden. Ich biete bei Bedarf psychologische Unterstützung an und verweise auf die Psychotherapeuten der Fondation Cancer oder deren Gesprächsgruppe für BRCA ("BRCA Cancer") - Mutationsträgerinnen. Aber ich weiß aus meiner Erfahrung in Belgien, dass nur ein Drittel der Menschen, die in humangenetischen Zentren vorgestellt werden, das Angebot psychologischer Unterstützung wahrnehmen. Die Mehrheit der Krebspatienten profitieren sehr früh von dem psychologischen Angebot in den Onkologie-Abteilungen der Krankenhäuser.

Was bedeutet familiäre Belastung für Brust- und / oder Eierstockkrebs oder BRCA-positiv?

Die Hälfte meiner Beratungsklientel sind Frauen, die Trägerinnen der Hochrisiko-

genen BRCA1 und 2 sind. Je nach Land variiert die Prävalenz dieser Mutationsgene in der Bevölkerung zwischen 1/200 und 1/600. Es gibt klinische Kriterien, die medizinische Fachleute dazu veranlassen, eine genetische Beratung in Erwägung zu ziehen. Diese Kriterien berücksichtigen die persönliche Geschichte der Krebserkrankung, aber auch das familiäre Umfeld.

Der BRCA-Gentest kann zu drei möglichen Ergebnissen führen: positiv (eine pathogene Mutation wurde gefunden), negativ (keine entdeckte Mutation oder eine Variation ohne klinische Bedeutung) – oder eine sogenannte „*Unkown Variant*“ (UV) von unsicherer Signifikanz. Gemäß den Ergebnissen, sowie der persönlichen und familiären Geschichte werden verschiedene Optionen zur Prävention von Brust- und Eierstockkrebs angeboten. Diese Entscheidung beruht auf einer multidisziplinären Diskussion, geführt mit dem Gynäkologen, dem Onkologen, dem Brustspezialisten, dem Chirurgen, dem Genetiker und selbstverständlich dem Patienten. Im Falle eines positiven Testes werden die Ärzte internationalen Richtlinien folgen, die in Europa und in den USA gültig sind. Sie werden ein engmaschiges Früherkennungsprogramm, das auf das sehr hohe Risiko angepasst ist, anbieten, basierend auf immer weniger strahlungsintensive Techniken und auf einer späteren Mammographie. Die Möglichkeit einer präventiven Operation wird entsprechend des identifizierten genetischen Faktors diskutiert. Für positive BRCA1-Frauen wird eine vorbeugende Operation empfohlen, und zwar eine Salpingo-Oophorektomie (Anm.d.Red.: Entfernung der Eierstöcke und Eileiter) ab 35 Jahren. Dies ist sehr jung für eine Frau, aber Experten sind sich auf ein zehnpromotiges Eierstockkrebsrisiko ab 40 einig. Es ist daher wichtig, sich vorher operieren zu

lassen. Zur prophylaktischen, bilateralen Mastektomie sind die Empfehlungen weniger einvernehmlich. Diese ist eine gemeinsame Entscheidung des multidisziplinärem Ärzteteams und der Patientin. Für BRCA2-positive Frauen erfolgt der chirurgische Eingriff an den Eierstöcken später, ab dem Alter von 45 Jahren. Der Brustspezialist sowie der spezialisierte Radiologe sind wichtige Mitglieder bei der Betreuung BRCA-positiven Frauen. Eine gemeinsame Vertrauensbasis wird der Trägerin einer BRCA-Genveränderung zugutekommen.

Das UV-Szenario (Unbekannte Variante), ist das trübe Szenario, mehrdeutig, der Fluch aller Genetiker. In einem UV-Szenario gibt es eine genetische Veränderung, aber es ist nicht bekannt, ob sie gutartig oder bösartig ist. Meistens ist es eine gutartige Veränderung, sie kann aber auch Symptome verursachen. Zum Glück werden bald alle UV-Szenarien - dank des Fortschrittes - identifiziert und damit banalisiert. Derzeit empfehlen wir Patienten mit einem UV-Resultat alle drei Jahre zur Sprechstunde zurückzukehren, denn die Forschung entwickelt sich stetig.

Was ist ein Indexpatient?

Es ist die Person in einer Familie, bei der als erste eine genetische Erkrankung identifiziert wurde.

Wer informiert die Familie im Falle eines positiven Tests?

Es ist nicht der Arzt, sondern die getestete Person selbst, welche die Familie informieren muss. Es ist eine doppelte Belastung, mit Krebs zu leben und die eigene Familie über eine erbliche Krankheit zu informieren. Es ist aber eine moralische Verantwortung des Patienten, der sich in einer human- >

genetischen Sprechstunde beraten lies. Im Rahmen der Konsultationen überprüfen wir mit der positiv getesteten Person den Stammbaum. Wir machen eine Liste der zu kontaktierenden Personen, die sich anschließend testen lassen sollten. Die Selbsthilfegruppe von BRCA-positiven Frauen der Fondation Cancer spielt eine wichtige Rolle, um diese Familien zu unterstützen. In der Regel werden zuerst die gefährdeten Personen (wie Mutter oder Tanten) getestet und zwar jene, die sofort von einer präventiven Chirurgie profitieren können. Für die Jüngeren, die unter 25- bis 30-Jährigen, haben wir Zeit, Beratung und genetische Tests zu planen. Man muss die extrem offene und wohlwollende Haltung der meisten Menschen unterstreichen: Sie stehen diesen Tests offen gegenüber. Und es ist nicht nur der „Angelina-Jolie-Effekt“. Es gibt eine Vielzahl von Informationen in den Medien darüber. Und es ist auch das Ziel einiger Länder: In England, als Teil des Projektes „100.000 Genome“, gibt es einen politischen und wissenschaftlichen Willen, all jene zu testen, welche an Krebs erkrankt und jünger als 50 Jahre sind, unabhängig von der Krebsart. Alles zum Zweck der Information und der Prävention.

Humangenetische Beratung

.....

Nur nach Absprache

.... **Im Laboratoire National de Santé (LNS)**

1, rue Louis Rech
L-3555 Dödelingen
Tel.: 2810044
Sprechstunde jeden 1., 2. und
4. Montag des Monats, ganztägig

.... **In der ZithaKlinik**

36, rue Ste Zithe
L-2763 Luxemburg
dienstagvormittags, vierzehntägig
Tel.: 2888 4650